

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

N° 185

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

JACQUES FLEURY

Interne des Hôpitaux Sadiki et E. Conseil.

Né le 16 octobre 1911, à Condom (Gers).

**Contribution à l'étude
de la Sérothérapie non spécifique
et de l'anti-anaphylaxie**

Président de Thèse : M. DEBRE, Professeur,

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

**Contribution à l'étude
de la Sérothérapie non spécifique
et de l'anti-anaphylaxie**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

JACQUES FLEURY

Interne des Hôpitaux Sadiki et E. Conseil.

Né le 16 octobre 1911, à Condom (Gers).

**Contribution à l'étude
de la Sérothérapie non spécifique
et de l'anti-anaphylaxie**

Président de Thèse : M. DEBRE, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	HUUVIÈRE
Physiologie.	LÉON BINET
Physique médicale.	STROHL
Chimie médicale.	DESGREZ
Bactériologie.	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale.	CHEVASSU
Anatomie pathologique.	ROUSSY
Histologie.	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU
Thérapeutique.	HARDIER
Hygiène et médecine préventive.	TANON
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNE-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE
	CUNéo
Clinique chirurgicale.	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN
Clinique urologique.	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	JEANNIN
	N...
Clinique gynécologique.	OMBRÉDANNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	RATHERY
Clinique thérapeutique médicale.	LEMAITRE
Clinique oto-rhino-laryngologique.	Pierre DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale.	SERGENT
Clinique propédeutique.	BEZANÇON
Clinique de la Tuberculose.	MATHIEU
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	HOVELACQUE
	MULON
Professeurs sans chaire.	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU..... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIEVRE... Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.
 J. BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET
ALAJOUANINE.		BROCQ
AUBERTIN ..		CADENAT ...
BRULÉ		GATELLIER ..
CHABROL ...		HEITZ-BOYER.
CHIRAY		MOURE
DONZELOT ..		QUENU
DUVOIR		SCHWARTZ ..
LIAN		VELTER
PASTEUR-		
VALLERY-		
RADOT		
SÉZARY		
	Clinique obstétricale.	ECALLE
		GUÉNIOT ...
		LE LORIER ..
		LÉVY-SOLAL ..
		METZGER ...

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEY-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma
grande affection.

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A MON CHER CAMARADE PIERRE NICOLLE

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES NICOLLE

Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis,

Professeur au Collège de France,

Membre de l'Institut,

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre admira-
tion et de notre affectueuse
reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BRUN

*Directeur des Hôpitaux Sadiki et E. Conseil,
Membre de la Société de Chirurgie.*

En remerciement de son enseignement clinique et de la bienveillance avec laquelle il nous a reçu dans ses services.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LAIGRET

*Médecin de l'Hôpital E. Conseil,
Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Tunis.*

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respectueuse amitié.

A MADemoiselle G. CORDIER

*Docteur ès sciences,
Chef de laboratoire à l'Institut Arloing de Tunis.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE MÉNAGER

En toute amitié.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BEN RAIS

*Médecin particulier de Son Altesse le Bey
Médecin à l'Hôpital E. Conseil.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR REYNAL

Médecin-chef du Bureau d'Hygiène de la Ville de Tunis

A MES CAMARADES INTERNES
DE L'HOPITAL E. CONSEIL

MESSIEURS BEN ABDALLAH, DURAND, CARUANA

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

*Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté de Médecine.*

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'ex-
pression de nos sentiments dé-
voués et respectueux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SÉROTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE ET DE L'ANTI-ANAPHYLAXIE

Contribuer à vulgariser l'emploi de la sérothérapie non spécifique dans des affections diverses, exposer les faits d'observation qui nous ont amené à découvrir les propriétés anti-anaphylactiques du benzoate de soude, émettre une hypothèse sur le mécanisme de la sensibilisation anaphylactique, tel est le triple but de ce travail.

Introduction. — De nombreuses observations cliniques nous montrent que tout sérum immunisant, à côté de son action sur la maladie contre laquelle il a été préparé, possède la propriété indéniable d'apporter à tout organisme envahi par un agent infectieux quelconque, des moyens de défense capables d'atténuer la plupart des symptômes morbides.

Le sérum antidiphtérique a été utilisé dans bon nombre d'états pathologiques en dehors de la diphtérie. Il semble bien que dans les angines, même non diphtériques, les effets obtenus soient favorables.

MONGOUR a publié une série de cas où il a obtenu de

beaux succès, bien qu'on n'y ait pas trouvé de bacilles de LOEFFLER.

DUCAMP, dans un travail (Thèse de Lille, 1911), apporte le résultat de recherches cliniques entreprises dans le service du professeur LEMOINE.

Les résultats dans les angines les plus diverses ont été très satisfaisants. GIORELLI, BRINDA, rapportent de nombreuses observations d'affections de la bouche et du pharynx, où l'examen bactériologique avait montré la présence de streptocoques et du pneumobacille de FRIEDLANDER, qui, à la suite d'injections de sérum antidiphthérique, ont été guéries.

En 1901, TALAMON mettait en évidence les heureux effets de la sérothérapie antidiphthérique dans les infections à pneumocoques. Dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, basée sur 115 cas, concernant des malades, âgés de 16 à 75 ans, il démontra que l'action du sérum de Roux abaisse des deux tiers la mortalité, qu'elle supprime ou atténue les complications.

MONGOUR (*Journal de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*), rapporte les observations d'abcès pulmonaires consécutifs à la grippe, qui guérissent rapidement par l'emploi de cette méthode.

DEROUËT (*Thèse de Paris*, 1909), a fait connaître les excellents résultats obtenus dans le traitement des pleurésies par le sérum antidiphthérique.

Les malades, ayant été soigneusement examinés, et la quantité de liquide évaluée aussi exactement que possible par les procédés cliniques ordinaires, il n'employait le traitement que si le liquide restait stationnaire, ou

était en période d'augmentation. Les injections de sérum étaient faites dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi abdominale.

Les doses employées étaient de 20 cc. par injection. Sur 31 cas traités, 18 fois l'épanchement a complètement disparu dans un temps variant de 2 à 10 jours; 3 fois l'épanchement a diminué après les injections, mais sa disparition n'a été complète que dans un laps de temps de 10 à 20 jours. Dans 7 cas, le sérum n'a paru avoir aucune action et la thoracentèse a dû être pratiquée.

PATON a traité 4 cas aigus et chroniques de maladie de BASEDOW par le sérum de ROUX. Il a obtenu une sédation notable des différents symptômes.

BURKHARD a vu, après cinq semaines de traitement par injections de sérum antidiphthérique, un goître exophtalmique diminuer de 36 mm., en même temps que disparaissaient les palpitations et l'exophtalmie.

Dans la coqueluche, le sérum antidiphthérique fait diminuer rapidement les quintes de toux.

Maurice BLOCH a obtenu, dans cette affection, de très bons résultats avec le sérum antitétanique.

PATON ne connaissant pas le méningocoque et son sérum spécifique, a appliqué, dans plusieurs cas de méningite cérébro-spinale, et cela toujours avec succès, la sérothérapie non spécifique.

L'érysipèle a déjà été fréquemment traité par le sérum antidiphthérique. PATON rapporte 10 observations fort concluantes. CHAPIRO, TZWIETAREW (*Semaine Médicale*, 1902, p. 328), n'enregistrèrent que des succès lorsqu'ils

employèrent cette méthode pour les formes graves d'érysipèle.

L'érysipèle est particulièrement grave chez les enfants et les vieillards. Et pourtant, MONGOUR n'a eu aucun insuccès en traitant avec le sérum de Roux 4 enfants de 16 mois, 2, 3 et 5 ans, et 2 vieillards asystoliques de 72 et 83 ans.

LAUNOIS, chez une femme de 70 ans atteinte d'érysipèle succédant à une angine avec forte fièvre, prostration, sucre et albumine dans l'urine, vit la température s'abaisser de 2 degrés après deux injections de 20 cc. de sérum antidiphthérique.

APOSTOLÉANU (*Spitalul*, 1^{er} février 1909), obtint un magnifique résultat dans un cas d'érysipèle. Avec deux injections, la guérison fut complète.

MAYWEG (Congrès d'Ophtalmologie de Heideberg, 1909) relate un cas d'érysipèle avec 40° qui, après une injection de sérum antidiphthérique, devint apyrétique et guérit après une deuxième.

MONGOUR (*La Province Médicale*, 1909), a soigné par le sérum antidiphthérique 5 enfants atteints de fièvre typhoïde confirmée par le séro-diagnostic, particulièrement grave, et il estime que le sérum dans ces cas est d'un précieux secours.

MAROTTE et OUI (médecins-majors), publient, dans les *Archives de Médecine militaire* (n° 4), deux observations montrant les effets remarquables obtenus au moyen des injections de sérum de Roux, chez des malades atteints de fièvre typhoïde avec hémorragies multiples et rebelles.

Albert LÉVY a appliqué ce traitement dans 52 cas de dysenterie.

L. RAMOND et CHIRAY ont traité 5 malades atteints d'arthrite blennorragique à forme pseudo-phlegmoneuse par le sérum antiméningococcique de DOPTER. Les phénomènes aigus cédèrent d'une façon remarquablement rapide.

GUICHARD (*Année Médicale de Caen*, 1911), a eu l'occasion de traiter un malade atteint de septicémie gonococcique. Les injections de sérum de DOPTER amenèrent une amélioration très rapide.

MONGOUR (*Province Médicale* du 2 janvier 1909), relate un cas de cholécystite suppurée, traitée et guérie par le sérum de ROUX.

DARRIER rapporte de multiples observations d'infections oculaires aiguës guéries par l'emploi du sérum antidiphthérique.

Nous pourrions à loisir multiplier les exemples de l'action remarquable de la sérothérapie non-spécifique.

Le praticien sait mieux que quiconque combien, au début d'une maladie infectieuse, il est difficile de porter un diagnostic scientifiquement précis. Un sujet se présente avec de la fièvre, de la courbature, de la céphalée. Ce peut n'être qu'une grippe légère, mais aussi le début d'une infection plus grave.

Il faut donc pouvoir donner à ce malade un renfort de défenses naturelles empruntées à un autre organisme.

Or, quand on a immunisé activement un animal neuf et sain contre une toxine aussi violente que la diphtérotoxine ou la tétanotoxine, tous ses éléments anatomiques,

liquides et cellules se mettent en éréthisme de défense, répandant en abondance dans le torrent circulatoire, chacun selon ses moyens, des anticorps, des antitoxines, des bactériolysines, des immunisines. Les éléments glandulaires, foie, rate, glandes lymphatiques, surrénales, testiculaires, aussi bien que les tissus osseux, musculaire, et nerveux sont en état d'hyperactivité organique, et l'on conçoit que le sérum d'un tel animal soit d'une richesse considérable en éléments de défense de toutes sortes qui, injectés à un individu atteint d'une maladie infectieuse quelconque, lui aideront à venir à bout de cette infection, sans qu'il y ait à invoquer une action spécifique.

Mais à l'emploi de sérums non spécifiques, il y a une objection sérieuse. C'est que cette médication faite sans une indication urgente, peut prédisposer à l'éclosion d'accidents anaphylactiques, lorsqu'on aura plus tard véritablement besoin d'injecter un sérum spécifique.

Les accidents anaphylactiques sont des complications fort désagréables pour le malade et pour le médecin, et déjà bien des malades se refusent aux injections de sérum même en cas de diphtérie, parce qu'ils ont eu connaissance des accidents anaphylactiques.

Ce sont ces accidents, parfois fort redoutables, qui sont à l'origine du peu de succès obtenu jusqu'à présent par les publications, pourtant fort concluantes, sur l'emploi de la sérothérapie non spécifique.

Pendant notre année d'internat dans les services de chirurgie de l'hôpital Sadiki, placé sous la haute direction de notre maître, M. le Docteur BRUN, à qui nous rendons ici l'hommage de notre admiration et de notre

respectueux dévouement, nous avons remarqué (service septique), que tous les malades porteurs de plaies profondes infectieuses, souillées de terre, suspectes, auxquels l'on injectait préventivement du sérum antigangréneux, guérissaient très rapidement, plus rapidement même que les malades atteints de plaies bénignes et soignés par les antiseptiques ordinaires.

Nous avons alors employé le sérum de WEINBERG soit en pansements locaux, soit en injections sous-cutanées, dans de nombreux cas de suppurations à staphylocoques et à streptocoques. Les résultats furent excellents. Devant ces faits d'observation courante, nous nous étions demandé si le sérum antigangréneux aussi actif dans les suppurations banales, n'aurait pas une action aussi favorable dans des maladies bien individualisées, comme la furonculose et l'acné.

Voici trois observations de furonculose et une d'acné traitées alors par le sérum antigangréneux.

OBSERVATION 1. — S. b. M., 30 ans, Tunis. Atteint de furonculose généralisée des fesses et de la marge de l'anus. Très douloureuse, empêchant le sommeil. A subi déjà sans succès différents traitements (pansements antiseptiques, plusieurs séries de vaccins antistaphylococci que, autohémothérapie, auto-vaccins). Vient consulter en pleine poussée évolutive. Une première injection de 20 cc. de sérum antigangréneux est faite par voie sous-cutanée. Revoyons le malade le lendemain. La douleur a disparu, il a pu dormir. Localement on note une diminution de la rougeur et un léger affaissement des pustules. Une deuxième, puis une troisième injection sont

faites par intervalle de 24 heures, de 20 cc. chacune.

La guérison est totale en trois jours par assèchement des pustules. Pas de récurrence après 8 mois. Le malade dit qu'autrefois il faisait une poussée tous les deux mois environ. Traînait, lorsque nous l'avons vu, sa maladie depuis plus d'un an.

OBSERVATION 2. — A. b. M..., 40 ans, Tunis. Atteint de furonculose du cou et de la nuque. La guérison complète par assèchement des pustules est obtenue en quatre jours grâce à 3 injections, de 20 cc. chacune, de sérum antigangréneux. Notons la disparition des douleurs et de la rougeur dès la première injection. Pas de récurrence après dix mois.

OBSERVATION 3. — Deux malades se présentent à la consultation atteints identiquement de furonculose généralisée des cuisses et des fesses.

1° N. b. M..., Tunis. Cinq injections de 10 cc. chacune amènent la guérison. Pas de récurrence après dix mois.

Le deuxième malade S. b. A... qui a refusé les injections de sérum est traité par des pommades, vaccins; a conservé sa furonculose pendant deux mois encore après la guérison du premier malade. Quatre mois après fait une rechute aussi grave. Accepte alors le traitement sérothérapique. Guéri en trois jours par 3 injections de 20 cc. chacune.

OBSERVATION 4. — M. b. C..., 18 ans, Tozeur. Acné pustuleuse de la face évoluant depuis deux ans. A suivi sans aucune amélioration les traitements les plus variés. Une première injection de 20 cc. de sérum antigangréneux est faite. Disparition du prurit 6 heures après. Guérison totale en 4 jours grâce à 4 injections de 20 cc. chacune. Pas de récurrence après un an.

Ces cinq malades traités par le sérum antigangréneux firent des accidents sériques le septième jour (prurit, éruption). Naceur ben Mohammed fut plus sérieusement atteint. Il fit en effet une éruption généralisée, très prurigineuse, des arthralgies, de l'œdème de la face. Nous arrêtàmes alors nos expériences, malgré les excellents résultats obtenus, faute d'un médicament antianaphylactique pratique et efficace.

Les quelques cas d'acné et de furonculose que nous eûmes l'occasion de traiter dans la suite par les auto-vaccins, l'autohémothérapie, ne furent jamais aussi rapidement et complètement guéris que ceux à qui nous avions fait du sérum antigangréneux.

Nommé en juin 1935 au service des contagieux de l'hôpital E. Conseil, nous avons eu l'occasion d'observer de très nombreux cas d'accidents sériques, depuis la simple éruption urticaire jusqu'aux arthralgies, œdèmes, angoisse, dyspnée, prurit douloureux.

Parallèlement, nous avons étudié, à l'Institut Arloing, dans les laboratoires de Mlle G. CORDIER, docteur ès sciences, et du docteur-vétérinaire MÉNAGER, les manifestations du choc anaphylactique chez le cobaye.

Dix cobayes furent sensibilisés par une première injection préparante de 1/400° de cc. de sérum normal de cheval, voie sous-cutanée.

Quinze jours après nous avons pratiqué l'injection déchaînante de 1/10° de cc. du même antigène par voie intra-cérébrale. Nous avons adopté pour l'injection intra-cérébrale la méthode de REMLINGER et P.-A. BEL, qui consiste à utiliser la voie transorbitaire.

A cet effet, l'aiguille fine, à biseau court, introduite dans l'angle interne de l'œil, est dirigée obliquement dans le cerveau par la fente sphénoïdale ou le trou optique. On attend l'issue d'une goutte de liquide céphalo-rachidien puis on pousse lentement la dose.

A peine l'injection d'épreuve fut-elle terminée, que les cobayes commencèrent à s'agiter, puis se grattèrent violemment le museau. Convulsions, défécation, émission d'urine. Deux minutes après, paralysie du train postérieur et chute sur le côté, dyspnée. La mort survint chez nos dix cobayes en moins de cinq minutes.

Trois cobayes neufs témoins ont supporté sans aucun trouble l'injection intra-cérébrale de 1/10^e de cc. de sérum normal de cheval.

Les doses de sérum que nous employons pour le traitement de nos malades sont relativement fortes : de 50 à 80 cc. par injection. Les résultats thérapeutiques sont excellents, mais plus des trois quarts de nos malades font des accidents sériques, quel que soit le sérum employé.

D'autre part, l'indigène mulsulman est très sensible au sérum. Atteinte fréquente de l'appareil digestif due à l'alimentation ou au paludisme.

Nous avons été frappés chez nos malades d'abord, puis chez les cobayes d'expériences, par l'analogie existant entre les divers symptômes de la crise anaphylactique et ceux que nous avons pu observer, au cours des différents degrés d'urémie, d'intoxication par rétention de produits azotés nocifs.

Une urémie légère se manifeste cliniquement par de

l'anorexie, du prurit; de même une crise anaphylactique bénigne; une urémie plus grave par de l'angoisse, de la dyspnée, des convulsions, des troubles visuels. Tels sont aussi les symptômes de la crise anaphylactique aiguë.

D'autre part, l'épreuve thérapeutique nous montre que les accidents anaphylactiques et les accidents urémiques relèvent du même traitement.

En cas d'urémie nerveuse on a recours à des inhalations de chloroforme, à des lavements de chloral. Dans l'expérience célèbre de BESREDKA, les cobayes anesthésiés à l'éther ne présentèrent pas les manifestations extérieures des accidents anaphylactiques lors de l'injection déchaînant d'une deuxième dose toxique d'antigène.

BANZOFF a obtenu la confirmation de l'expérience de BESREDKA avec de l'hydrate de chloral en injections dans les muscles.

L'urémie dyspnéique est calmée par du sirop d'éther, des injections de morphine. Nous donnons une observation du Docteur WILLIAMS : « En présence d'accidents anaphylactiques graves, il eut l'idée d'injecter à un de ses malades 0,01 de morphine. »

Vingt minutes après le malade s'endormait d'un sommeil paisible et le rétablissement fut rapide. A l'Institut Arlonig, nous avons pratiqué des injections de morphine chez des cobayes au moment du choc anaphylactique. Tous les animaux ainsi traités se rétablirent très vite, alors que mouraient les animaux témoins du même lot.

Voici une observation que nous relevons dans la thèse de Mlle CORDIER : « Un cobaye mâle sensibilisé, auquel 7 cc. de sang furent soustraits, ne présenta lors de l'injec-

tion déchaînante intra-cérébrale de 0,25 de sérum de cheval, qu'une réaction passagère assez faible. Un cobaye témoin sensibilisé mourut en trois minutes. » Il y a donc eu chez le premier cobaye déperdition, grâce à la saignée, des substances toxiques anaphylactiques.

Dans l'urémie, la saignée est couramment employée afin d'éliminer une certaine quantité de produits nocifs.

Chez plusieurs de nos malades atteints d'accidents sérieux, nous avons eu bien souvent l'occasion de constater l'immense soulagement que leur apportait la saignée.

Nous pensions donc que la crise anaphylactique était due à la rétention dans le sang de produits azotés toxiques, provenant de la digestion des albumines du sérum, comparable en ce sens à une crise d'urémie passagère; plus ou moins grave selon l'état général du malade, et l'intégrité de ses appareils hépatique et rénal.

Nous adoptons ainsi les idées de Von PIRQUET, SCHICK, Maurice NICOLLE, HARTOCH et SIRENSKY, pour qui le poison anaphylactique est un produit de digestion de l'antigène protéique.

L'importance du rôle de l'état général et des fonctions hépatique et rénale, dans la genèse des accidents anaphylactiques nous fut révélée par certaines observations.

En 1929, il sévit à Tunis une épidémie de peste très grave. On observa alors chez tous les malades qui dépassèrent le cap des cinq jours, de terribles accidents sérieux.

De juillet à septembre 1935, nous avons reçu dans notre service 26 cas de peste bubonique relativement peu grave. Les quantités de sérum injectées furent à peu de

chose près les mêmes qu'en 1929. Tout malade atteint de peste doit, en effet, recevoir au moins 1 litre de sérum. Nous n'avons observé que des accidents anaphylactiques bénins (prurit, éruption). Un seul de nos malades parmi ceux qui guérirent, Amor ben Ali Houcine, 72 ans, plus gravement atteint, fit le septième jour des accidents sériques sérieux (éruption généralisée, œdèmes, arthralgies). Nous eûmes alors l'idée d'employer le benzoate de soude, excitant des fonctions hépatique et rénale, fixateur puisant des floculats de la désintégration des albumines, pour prévenir les accidents sériques d'abord, pour désensibiliser ensuite les malades traités par les sérums.

Première série des expériences (Institut Arloing). — *Action anti-anaphylactique du benzoate de soude en injections sous-cutanées de 2 cc. de la solution à 10 ‰, chez le cobaye.*

6 cobayes sont sensibilisés à 1/400^e de cc. de sérum normal de cheval. Quinze jours après, 4 du lot reçoivent 2 cm³ de la solution désensibilisante, voie sous-cutanée. Les 2 cobayes restants, sensibilisés sont gardés comme témoins.

Une heure après l'injection de la solution de benzoate de soude, les 4 cobayes sensibilisés reçoivent 1/10^e de cc. de sérum de cheval par voie intra-cérébrale. Ne présentèrent aucun trouble.

Les deux témoins moururent en trois minutes après avoir présenté les symptômes classiques d'une crise anaphylactique suraiguë.

Première série d'expériences (suite). — 10 cobayes sont sensibilisés à 1/400^e de cc. de sérum normal de cheval,

Quinze jours après, 3 reçoivent 2 cc. de la solution désensibilisante. 4 reçoivent une injection intra-cérébrale d'un mélange de 1/10° de cc. de sérum de cheval et 1/10° de la solution de benzoate de soude.

Présentèrent un léger hérissément des poils.

Les 3 cobayes qui avaient reçus 2 cc. de la solution de benzoate ne présentèrent aucun trouble lors de l'injection déchaînante, une heure après, de 1/10° de cc. de sérum normal de cheval par voie intra-cérébrale.

Les 3 cobayes restant du même lot, sensibilisés, moururent en 3 minutes lors de l'injection déchaînante.

PREMIERE PARTIE

TRAITEMENT DE L'ÉRYSIPÈLE PAR LE SÉRUM ANTIGANGRÉNEUX

Ayant constaté chez les cobayes et sur nous-même que l'injection de benzoate de soude n'entraînait pas de phénomènes inflammatoires, ni douloureux, nous avons en notre possession un moyen thérapeutique peu coûteux, efficace, pratique, contre les accidents anaphylactiques.

Le streptocoque banal des plaies s'étant révélé sensible à l'action du sérum antigangréneux, rien ne nous empêchait plus d'employer la sérothérapie non spécifique au traitement des érysipèles.

Nous donnons les résultats que nous avons obtenus dans notre service des contagieux. Nous remercions ici notre maître, M. le Docteur LAIGRET, qui a bien voulu nous autoriser à faire nos essais.

De juin à octobre 1935, nous avons reçu 70 cas d'érysipèles, tant primitifs que chirurgicaux. Nos expériences ne portèrent que sur les cas très graves, où l'examen clinique pouvait faire craindre une issue fatale. Les cas bénins furent traités par le propidon, le sérum anti-streptococcique, la pommade au collargol.

Notons que les cas traités par le sérum antigangréneux étaient depuis longtemps guéris qu'évoluaient encore les cas bénins soumis aux divers traitements. Dans certains cas d'érysipèles chirurgicaux atteignant peu l'état général, mais dont l'évolution traînait indéfiniment, nous avons obtenu des guérisons rapides par des applications locales de sérum antigangréneux.

Grâce à l'emploi du sérum antigangréneux, nous n'avons eu aucun décès à déplorer, ni aucune complication post-érysipélateuses. Même dans les cas très graves, l'analyse d'urine ne montra jamais d'albumine et de sucre lors de la guérison.

OBSERVATION I. — H. b. M..., 18 ans, Tunis.

Atteint d'érysipèle primitif de la face. La plaque rouge et tuméfiée de la taille d'une pièce actuelle de 20 francs siège à la joue droite. L'œdème a envahi la face. L'œil droit est complètement fermé. Face de magot chinois.

Symptômes généraux alarmants : céphalée, gêne de la respiration, abattement. La température prise à son entrée à l'hôpital à 10 h. du matin le 1-7-35 est de 40°2. On fait aussitôt une injection de 60 cc. de sérum antigangréneux. A 5 h. du soir la température est tombée à 39°.

Le 2-7-35 on fait 60 cc. de sérum. T. 36°8 matin. Soir 36°4.

Le 3-7-35 on fait 60 cc. de sérum. T. matin 36°8. Soir 36°6.

La guérison est totale le 4-7-35. L'érysipèle fut en quelque sorte sidéré sur place. L'évolution locale ne fut pas moins favorablement influencée. En 3 jours le derme fut décongestionné et se décolora rapidement. Le 4^e jour la physionomie était tout à fait normale. Une analyse

d'urine faite le 4-7-35 montra : Albumine : 0; sucre : 0.

OBSERVATION 2. — A. b. M..., 50 ans, Tunis.

Erysipèle de la jambe gauche se développant autour d'une plaie infectée. Tout le membre est œdématié. Très mauvais état général. Incapacité absolue de bouger le membre atteint.

Le 11-9-35 T. à 9 h. du matin 38°2. On fait 30 cc. de sérum antigangréneux. Le soir T. 38°.

Le 12-9-35 T. matin 36°2. Soir 37°8. On refait 30 cc. de sérum.

Le 13 T. matin 36°4. Soir 36°7. On fait 40 cc. de sérum.

Le 14-35 T. 36°8 — 36°4.

Dès le 12-9-35 le malade a pu remuer sa jambe. Le 13 l'œdème a disparu. Le 14 la guérison est absolue.

OBSERVATION 3. — K. b. B..., 30 ans, Tunis.

Hospitalisée déjà pour érysipèle de la fesse gauche en juillet 1935. Traitée alors par le Propidon. Récidive. Entre à l'hôpital le 6-8-35. L'examen clinique révèle un érysipèle généralisé aux 2 fesses et à la cuisse gauche. L'état général est alarmant.

Le 6-8-35, T. matin 40°3. On fait 60 cc. de sérum anti-gangréneux. A 5 h. la T. est tombée à 38°8.

Le 7-8-35 on fait 60 cc. de sérum. T. matin 36°8. Soir 37°4.

Le 8-8-35 T. 36°4 — 37°. On refait 60 cc. de sérum.

Le 9-8-35 T. 36°8 — 36°4. 10-8-35 T. 36°8 — 36°4. Dès le 4^e jour la plaque érysipélateuse est asséchée sur toute son étendue. Pas de récidives après 4 mois.

OBSERVATION 4. — M. b. A..., 12 ans.

Erysipèle se développant autour d'une plaie infectée de la région frontale. Figure de magot chinois.

Entre le 13-8-35. T. matin 38°6. On fait 30 cc. de sérum. T. soir 39°6. On refait 30 cc. de sérum.

Le 14-8-35 T. matin 37°2. Soir 36°8.

Le 15-8-35 T. 36°8 — 36°4. En 3 jours la guérison est totale.

OBSERVATION 5. — S. b. H. B..., 40 ans.

Erysipèle de la face se développant autour d'une cicatrice frontale suite de trépanation. S'est généralisé à toute la face.

T. matin le 6-7-35, 39°. On fait 60 cc. de sérum anti-gangréneux.

Le soir T. 36°6. Le 7 au matin T. 38°. On refait 60 cc. de sérum. A 5 h. du soir T. 36°7. La guérison est totale le 8-7-35.

OBSERVATION 6. — S. b. S..., 75 ans. Tunis. Albumine et sucre : présence.

Erysipèle de la face primitif. L'œdème a envahi toute la figure. Le malade a les yeux complètement fermés.

Présente tous les signes d'infection grave : Délire, T. 39°. On fait immédiatement une injection massive de 100 cc. de sérum antigangréneux sous la peau le 14-7-35.

A 5 h. du soir T. 38°.

Le 15-7-35 T. matin 37°4. L'état général s'est amélioré. Le malade qui n'avait même pas réagi lors de la première injection, pousse un cri et se débat lors de la 2° injection de 100 cc. de sérum faite le 15 au matin. A 5 h. du soir. T. 37°2.

Le 16-7-35 le malade est assis sur son lit, les yeux complètement ouverts. T. 36°9. Soir 36°8.

OBSERVATION 7. — S. b. M..., 80 ans. Erysipèle des fesses. Vieillard cachectique. T. 39° (matin). Reçoit 30 cc. de sérum antigangréneux le 16-10-35. Le soir T. 37°6.

Le 17-10-35 reçoit 30 cc. T. 36°2 — 36°6. Le 18 reçoit 30 cc. de sérum. T. 36°4 — 36°4. Guérison complète.

OBSERVATION 8. — M. . K..., 30 ans.

Erysipèle de la face. T. matin le 10-11-35 39°. Reçoit 40 cc. de sérum antigangréneux sous la peau. Soir T. 37°2.

Le 12 reçoit 40 cc. de sérum. T. 36°6 — 36°7.

Le 12 reçoit 20 cc. de sérum. T. 37° — 36°2.

Le 13 T. 36°4 — 36°2. Guérison complète.

Entrée avec une fillette de 3 mois. Dès le 2^e jour a pu l'allaiter. L'enfant a reçu 5 cc. de sérum préventif. N'a pas attrapé l'érysipèle. Aucuns troubles de l'allaitement.

OBSERVATION 9. — M. b. A. b. A..., 70 ans.

Erysipèle généralisé de la face, des oreilles et du cuir chevelu. Albumine, présence sucre. Malade très gravement atteint.

T. le 30-10-35 au matin : 40°1. Reçoit 40 cc. intra-veineux de sérum. T. soir : 37°6.

Le 31-10-35 : T. 37°4 matin. Reçoit 30 cc. de sérum. T. soir : 36°2.

Le 1-11-35 : T. 37° — 36°4. Guérison.

OBSERVATION 10. — A. M. b. S. S..., 68 ans.

Erysipèle généralisé à tout le membre inférieur droit. Etat alarmant. Délire. T. matin le 25-9-35 : 39°6. Reçoit 40 cc. de sérum sous la peau. T. soir : 36°6.

Le 26 au matin : T. 37°. Reçoit 80 cc. sous la peau. T. soir : 37°2.

Le 27 : T. 36°6 — 36°2.

Le 28 : T. $36^{\circ}2$ — $36^{\circ}5$.

Le 29 : T. $36^{\circ}4$ — $36^{\circ}4$. Guérison.

OBSERVATION 11. — M. b. A..., 70 ans.

Entré le 22-11-35. Erysipèle de la jambe, chirurgical.

T. le 22-11-35 matin : $39^{\circ}4$. Reçoit 40 cc. de sérum.

T. soir : $37^{\circ}8$.

Le 23 matin : T. $38^{\circ}2$. Reçoit 40 cc. de sérum. T. soir : $36^{\circ}2$.

Le 24, reçoit 20 cc. de sérum. T. $37^{\circ}4$. Soir : $36^{\circ}2$.

Le 25, T. $37^{\circ}4$ — $36^{\circ}2$.

Le 26, T. 36° — $36^{\circ}2$. Guérison.

OBSERVATION 12. — A. b. S. b. M..., 65 ans.

Erysipèle chirurgical des fesses.

Le 21-11-35, T. $39^{\circ}6$. Reçoit 20 cc. de sérum sous la peau. T. soir : $37^{\circ}4$.

Le 22, T. $38^{\circ}8$ matin. Reçoit 40 cc. de sérum. T. soir : $36^{\circ}2$.

Le 23, reçoit 20 cc. de sérum. T. $37^{\circ}6$ — $36^{\circ}6$.

Le 24, reçoit 20 cc. de sérum. T. $37^{\circ}2$ — $36^{\circ}2$.

Le 25, T. $36^{\circ}8$ — $36^{\circ}4$. Guérison.

OBSERVATION 13. — M. b. B..., 60 ans.

Erysipèle de la face.

Le 22-11-35, T. $39^{\circ}2$. Reçoit 20 cc. de sérum sous la peau. T. soir : 38° .

Le 23, reçoit 40 cc. de sérum. T. $37^{\circ}6$ — $37^{\circ}8$.

Le 24, T. $37^{\circ}2$ — $37^{\circ}8$.

Le 25, reçoit 20 cc. de sérum. T. $36^{\circ}2$ — $36^{\circ}4$. Guérison.

DEUXIEME PARTIE

PROPHYLAXIE

DES ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES

1) *Historique*

I. — *Moyens d'obtenir l'anti-anaphylaxie.* — On peut empêcher l'action toxique anaphylactique du sérum de cheval, par différents procédés, portant les uns sur la substance anaphylactisante, les autres sur l'organisme anaphylactisé, d'autres enfin sur la façon d'inoculer.

a) *Action sur les substances anaphylactisantes :*
P. CARNOT et SLAVU pensent que cinq minutes de contact avec Hcl enlève au sérum sa propriété toxique. On diminue la toxicité des sérums en les chauffant trois jours de suite pendant une heure à 56°. (Expériences de RICHER, DOERR, BESREDKA, NICOLLE.)

Cette préparation atténuerait la toxicité des sérums sans leur faire perdre leur action thérapeutique.

Grâce à cette méthode, les éruptions sériques ne se verraient plus que dans 13 % des cas environ, d'après BESREDKA.

RAMON a découvert un procédé permettant de désalbuminer les sérums. LESNÉ a pu injecter à 125 enfants de son service de l'hôpital Trousseau, du sérum antidiphthérique privé d'une grande partie de ses albumines et n'a pas observé d'accidents sériques.

b) *Action sur l'organisme* (anti-anaphylaxie indirecte). — Une première manière d'agir sur le malade pour diminuer sa sensibilité au sérum, consiste à ne pas rompre brutalement l'équilibre colloïdal de ses humeurs, en y introduisant le sérum hétérogène. Il faut donc proscrire l'emploi des injections intra-veineuses de sérum animal, à moins d'indications formelles.

Dans le cas contraire on s'entoure des précautions suivantes : Le sérum sera dilué au 1/10^e dans une solution de chlorure de sodium à 8 % suivant les recommandations de BRODIN et SAINT-GIRONS. Ou bien il sera mélangé à parties égales à une solution aqueuse d'hyposulfite de soude à 5 %, selon la technique de A. LUMIÈRE et CHEVROTIER.

Si l'on pratique des injections autres que les injections intra-veineuses, on cherchera à consolider l'équilibre colloïdal des humeurs et à renforcer la résistance du système nerveux au choc.

A ce point de vue, les médications proposées sont innombrables. Elles sont toutes nées d'une théorie pathogénique ou de constatations expérimentales. On a proposé de donner, avant les injections sériques et pendant les dix jours suivants, de l'éther, du carbonate de soude, de l'euroformine, de l'adrénaline, des extraits glandulaires, du chlorure de calcium.

Tous ces procédés ont été expérimentés par LESNÉ et BLAMOUTIER. Aucun n'a donné de résultats appréciables, et les accidents ont été aussi fréquents chez les enfants ainsi traités que chez ceux qui ne l'avaient pas été.

III. — *Anti-anaphylaxie par les procédés d'inoculation.*

— Au cas de réinjections de sérum, il faut tâcher d'éviter les accidents de choc anaphylactique. On pratique, à cet effet, avant d'injecter la dose massive de sérum, des injections à dose minime suivant la technique de BESREDKA. S'il s'agit d'injecter du sérum sous la peau, on fait d'abord sous l'hypoderme 1/4 cc. de sérum, puis une heure plus tard, 1 cc. Quatre heures après, on inocule la dose thérapeutique. Quand il s'agit de faire une réinjection tardive intra-rachidienne, il faut introduire 1 cc. de sérum dans les espaces sous-arachnoïdiens; puis, deux heures plus tard, faire l'injection massive.

Le procédé de BESREDKA est couramment utilisé en clinique. Mais il n'est pas infaillible, et bien des malades ont fait des accidents malgré les doses minimales employées.

MONCOUR a trouvé qu'il prévenait, mais pas toujours, les accidents sériques. Actuellement, cependant, la méthode de BESREDKA, l'emploi de sérums désalbuminés, l'hyposulfite de soude, sont les seuls procédés pour prévenir les accidents anaphylactiques.

RECHERCHES PERSONNELLES

*Prophylaxie des accidents sériques par le benzoate
de soude per os :*

OBSERVATION 1. — H. A. M...

Reçoit le 1-7-35, 60 cc. de sérum.

Le 2, 60 cc. de sérum + 4 gr. de benzoate de soude.

Le 3, 4 gr. de benzoate de soude.

Le 4, 60 cc. de sérum et 4 gr. de benzoate de soude.

Le 5 et 6, 4 gr. de benzoate de soude.

Gardé jusqu'au 14-7-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 2. — A. b. M...

Reçoit le 11-9-35, 30 cc. de sérum.

Le 12-9-35, 30 cc. de sérum.

Le 13-9-35, 30 cc. de sérum.

Le 14, reçoit 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 15, reçoit 4 gr. de benzoate de soude.

Le 16, reçoit 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Gardé jusqu'au 22-9-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 3. — S. b. H. B...

Reçoit le 6-7-35, 60 cc. de sérum antigangréneux.

Le 7, 60 cc. + 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 8, 4 gr. de benzoate de soude.

Le 9, 4 gr. de benzoate de soude.

Gardé jusqu'au 19-7-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 4. — S. b. S...

Reçoit le 14-7-35, 100 cc. de sérum.

Le 15, 100 cc.

Le 16, 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 17, 4 gr.

Le 18, 4 gr.

Le 19, 4 gr.

Gardé jusqu'au 1-8-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 5. — A. b. M...

Erysipèle face.

Reçoit le 22-7-35, 60 cc. de sérum antigangréneux.

Le 23, 60 cc.

Le 24, 60 cc. + 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 25, 4 gr. de benzoate de soude.

Le 26, 4 gr. de benzoate de soude.

Le malade est gardé jusqu'au 14-8-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 6. — L. b. V. b. L...

Erysipèle face.

Reçoit le 4-7-35, 60 cc. de sérum antigangréneux, plus une injection de 5 cc. solution de benzoate de soude à 10 %.

Le 5, 30 cc. de sérum.

Le 6, 60 cc. de sérum.

Le 7, 30 cc. de sérum.

Le 8, 30 cc. de sérum.

Le 9, reçoit 10 cc. de solution désensibilisante.

Gardé jusqu'au 18-7-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 7. — E. h. b. H. b. M...

Dysenterie bacillaire (Type flexner).

A reçu le 26-10-35, 100 cc. de sérum antidysentérique.

Le 27, 100 cc.

Le 28, 100 cc. + 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 29, 100 cc. + 4 gr.

Le 30, matin, 50 cc. + 10 cc. de la solution désensibilisante, voie sous-cutanée.

Le 30, soir, 50 cc. de sérum + 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 1-11-35, 50 cc. + 4 gr.

Gardé jusqu'au 6-11-35. Pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 8. — S. b. M...

Reçoit le 16-10-35, 30 cc. de sérum antigangréneux.

Le 17, 30 cc. de sérum.

Le 18, 30 cc. de sérum + 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 19, 4 gr. de benzoate.

Gardé jusqu'au 1-11-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 9. — M. b. K...

Reçoit le 11-11-35, 40 cc. de sérum.

Le 12, 20 cc. + 10 cc. de la solution désensibilisante.

Le 13, 5 cc. de sérum mélangé à 10 cc. de la solution désensibilisante.

Le 14, reçoit 5 cc. de la solution désensibilisante.

Gardée jusqu'au 21-11-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 10. — M. b. A. b. A...

Le 30-10-35, 40 cc. de sérum + 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 31, 30 cc. de sérum.

Le 1-11-35, 4 gr. de benzoate de soude.

Gardé jusqu'au 12-11-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 11. — E. m. b. S. S...

Le 25-9-35, 40 cc. de sérum.

Le 28, 80 cc. de sérum.

Le 30, 4 gr. de benzoate *per os*.

Le 1-10-35, reçoit 20 cc. de la solution désensibilisante.

Le 2, reçoit 20 cc. de la solution.

Gardé jusqu'au 10-10-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 12. — M. b. A...

Le 22-11-35, 40 cc. de sérum.

Le 23, 40 cc. de sérum.

Le 24, 20 cc. de sérum.

Le 25, 4 gr. de benzoate de soude *per os*.

Le 26, 10 cc. de la solution à 10 %.

Le 27, 10 cc. de la solution à 10 %.

Gardé jusqu'au 8-12-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

OBSERVATION 13. — A. b. S. b. M...

Le 21-11-35, 20 cc. de sérum.

Le 22, 40 cc.

Le 23, 20 cc.

Le 25, 4 gr. de benzoate *per os*.

Le 26, 10 cc. de la solution désensibilisante.

Le 28-29, 10 cc. de la solution désensibilisante.

Gardé jusqu'au 9-12-35. Ne fit pas d'accidents sériques.

M. e. A..., K. b. B..., qui furent les seuls à ne pas prendre du benzoate de soude (série des érysipèles) firent des accidents sériques très sérieux. Parmi les autres malades qui ne reçurent pas de benzoate de soude (diphthérie, tétanos, peste) nous eûmes, vu les doses très fortes employées, des accidents sériques chaque fois.

Intra dermo-réactions pratiquées chez les malades ayant reçu du sérum et du benzoate de soude :

1. H. b. A. M... : entré le 1-7-35. Le 14-7-35 une intra dermo-réaction de 1/2 cc. de sérum antigangréneux est négative.

2. A. b. M... : entré le 11-9-35. Le 23-9-35 intra dermo négative.

3. S. b. H. B... : entré le 6-7-35. Le 19-7-35 intra dermo négative.

4. S. b. S... : entré le 14-7-35. Le 1-8-35 intra dermo négative.

5. A. b. M... : entré le 22-7-35. Le 14-8-35 intra dermo négative.

6. L. b. N. b. L... : entré le 4-7-35. Le 18-7-35 intra dermo négative.

7. E. H. b. H... : entré le 26-10-35. Le 10-17-35 intra dermo négative.

8. S. b. M... : entré le 16-10-35. Sorti le 1-11-35. Intra dermo négative.

9. M. b. A... : entré le 30-10-35. Sorti le 12-11-35. Intra dermo négative.

10. E. M. b. S... : entré le 25-9-35. Sorti le 10-10-35. Intra dermo négative.

11. M. b. E... : Entré le 22-11-35. Sorti le 8-12-35. Intra dermo négative.

12. A. b. S. b. M... : entré le 21-11-35. Sorti le 8-12-35. Intra dermo négative.

1. K. b. B... : entrée le 6-8-35. Accidents sériques le 13-8-35. Intra dermo positive le 20-8-35.

2. M. e. H... : entrée le 13-8-35. Accidents le 20-8-35. Intra dermo positive le 27-8-35.

Action désensibilisante du benzoate de soude en injection de la solution à 10 %.

Chez plusieurs de nos malades qui avaient été traités aux sérums et chez qui le traitement avait été interrompu depuis 15 jours, il nous a été possible de reprendre sans inconvénient les injections d'antigènes en ayant soin de pratiquer 2 h. avant l'injection 2° de sérum une injection sous-cutanée de la solution de benzoate de soude.

OBSERVATION 1. — Ben Hafsi, matricule 1542. Erysipèle face. Reçoit le 8-8-35 10 cc. de sérum antidysentérique sous la peau. Ne fait pas d'accidents sériques. Le 20-8-35 une intra dermo-réaction de 1/10 de sérum est positive. Reçoit immédiatement 5 cc. de la solution de benzoate de soude à 10 %. 2 heures après reçoit 30 cc. intra musculaire de sérum antidysentérique.

Aucun accident ni tardif ni immédiat.

OBSERVATION 2. — Belgacen ben Brahim : Tétanos. Entré le 3-7-35. A suivi un traitement au sérum spécifique (1.200 cc.). Le 7^e jour fait des accidents sériques. La dernière injection de sérum est faite le 16-8-35. Le 30-8-35 intra dermo positive. On fait immédiatement 20 cc. de la solution désensibilisante à 20 % .mélangée à 30 cc. de sérum antitétanique intra-veineux. *Aucun accident.* Une intra dermo faite le 10-9-35 est positive. 20 cc. de solution désensibilisante intra veineuse. 1 heure après intra dermo négative.

OBSERVATION 3. — Mohammed ben Mabrouk, 16 ans, matricule 1599. Erysipèle face. Reçoit le 19-8-35 20 cc. de sérum antigangréneux. Le 21-8-35 10 cc. de sérum.

Le 4-9-35 on fait une intra dermo. Positive. On fait alors une injection de 10 cc. de la solution désensibilisante à 10 %. 2 heures après 40 cc. de sérum sont injectés dans les muscles.

Aucun accident.

Une intra dermo le 15-9-35 est positive. On fait alors 20 cc. de la solution désensibilisante à 10 %. 1 heure après intra dermo négative.

OBSERVATION 4. — Daou ben Audi Ali. Paludisme. N° 1571. Reçoit en plus de son traitement quinquine, 10 cc. de sérum antidiphthérique sous la peau le 23-8-35.

Le 3-9-35 intra dermo positive. On attend jusqu'au 8-9-35 puis on fait 10 cc. de la solution à 10 % de benzoate. 2 heures après, 30 cc. de sérum antidiphtérique, voie intra musculaire.

Aucun accident.

Une intra-dermo faite le 20-9-35 est positive. 20 cc. solution désensibilisante. 1 heure après intra-dermo négative.

OBSERVATION 5. — N° 1532. Ali ben Abdallah. Paludisme. Le 23-8-35 reçoit 10 cc. de sérum antidiphtérique en plus de son traitement quinique.

Le 3-9-35 intra dermo positive. On fait 10 cc. de la solution à 10 % de benzoate de soude. 2 heures après on injecte 20 cc. de sérum antidiphtérique.

Aucun accident.

Intra-dermo positive le 15-9-35. 20 cc. solution benzoate. 1 heure après intra dermo négative.

OBSERVATION 6. — Sassi ben Mohamed. Paludisme. Le 23-8-35 reçoit 10 cc. de sérum antidiphtérique en plus du traitement quinique. Le 3-9-35 intra dermo positive. On injecte alors 10 cc. de la solution de benzoate à 10 %, puis 1/2 heure après 30 cc. de sérum intra musculaire.

Aucun accident.

OBSERVATION 7. — Hassen ben Youssef. Rétrécissement mitral suite de rhumatisme articulaire aigu. Angoisse, dyspnée.

Reçoit le 8-8-35 10 cc. de sérum antigangréneux. Le 9-8-35 le malade éprouve un énorme soulagement. La dyspnée a disparu.

Le 19-8-35 intra-dermo positive. Reçoit 10 cc. de la solution de benzoate de soude à 10 %. 1 heure après on

injecte 40 cc. intra musculaire de sérum antigangréneux.

Aucun accident.

Revu le 25-11-35. Intra dermo positive. Reçoit 10 cc. solution B. S. intra veineuse. 1/2 heure après, intra dermo négative.

Revu le 29-12-35 intra négative.

OBSERVATION 8. — Messaoud ben Fezzani. Paludisme. Reçoit le 22-8-35 30 cc. de sérum antidiphthérique en plus du traitement quinqué. Le 5-9-35 intra-dermo positive. 1/2 h. après reçoit 10 cc. de la solution désensibilisante. Dès l'injection terminée on fait 40 cc. du même antigène intra musculaire.

Aucun accident.

OBSERVATION 9. — Abdel Kader ben Abdallah. Erysipèle. Reçoit 10 cc. de sérum antidiphthérique le 20-8-35. Le 3-9-35 10 cc. de solution désensibilisante. 1 h. après, une intra dermo pratiquée est négative.

Reçoit 20 cc. du même antigène.

OBSERVATION 10. — Amor ben Ali ben Hassoumi. Peste bubonique. A reçu 1.020 cc. de sérum antipesteux. 7 jours après le début du traitement fait des accidents sériques (arthralgies, angoisse, prurit, éruption). La dernière injection a été faite le 3-8-35. Nécessité de reprendre le 17-8-35 le sérum pour suppuration interminable du bubon. Reçoit 1 cc. de sérum antigangréneux. 1/2 h. après, éruption sérique généralisée. Le lendemain reçoit 5 cc. de sérum antipesteux. (Prurit, céphalée, œdème, arthralgies.)

Le 4-9-35 intra dermo positive. Reçoit alors un mélange de 30 cc. de sérum antipesteux et de 20 cc. de

la solution de benzoate à 10 %, puis 50 cc. de sérum antipesteux pur.

Aucun accident.

Intra dermo le 12-9-35. Positive. Le 25-9-35 10 cc. de sérum (éruption prurigineuse). On fait 10 cc. de la solution à 20 %. Le 10-9-35 intra dermo négative.

Depuis nous avons eu l'occasion de rencontrer plusieurs de nos malades qui malgré de grosses doses de sérum ne firent pas d'accidents sériques. Nous avons pu reprendre chez eux après une interruption du traitement pendant 15 jours, sans inconvénient, et sans le secours du benzoate de soude les injections de sérum.

Voici à ce sujet une observation typique.

Mohammed ben Ahmed. Peste bubonique bénigne. Malade peu abattu, n'a eu auparavant aucune maladie. Entré le 10-8-35. Reçoit 1 litre de sérum antipesteux du 10-8-35 au 10-9-35. Le 25-9-35 reçoit 40 cc. de sérum antipesteux intra musculaire. Aucun accident. L'intra dermo pratiquée le 25-9-35 avant la réinjection de sérum est négative. Pratiquée le 28-9-35 est négative.

L'état général, l'intégrité plus ou moins parfaite des fonctions hépatiques et rénales conditionnent l'éclosion des accidents anaphylactiques^s, leur plus ou moins grande gravité. Car il existe des malades qui ne font pas d'accidents sériques, d'autres qui les font bénins, d'autres enfin plus sérieux. Les paludéens se révèlent particulièrement sensibles au sérum. Il semble bien exister une analogie entre les accidents sériques par 1^{re} injection, et les accidents anaphylactiques.

3° PARTIE

HYPOTHÈSE SUR LE MÉCANISME DE LA SENSIBILISATION ANAPHYLACTIQUE

L'action spécifiquement désensibilisante du benzoate de soude, ainsi que l'observation clinique, nous permettent d'envisager l'hypothèse que les accidents anaphylactiques sont dûs à la rétention dans le sang de produits azotés toxiques résultant de la digestion des albumines du sérum.

Nous poursuivons à l'heure actuelle cette étude dans les laboratoires de l'Institut Arloing en collaboration avec Mlle CORDIER et le Docteur MÉNAGER. Plusieurs expériences nous ont déjà montré que les injections de sérum accroissaient la teneur d'urée sanguine dans de notables proportions.

Les analyses plusieurs fois répétées de sang avant les injections de sérum chez nos malades de l'hôpital, soumis à un régime normal, identique chaque jour, ont révélé chaque fois une quantité stable d'urée; quantité qui s'est élevée dès les injections de sérum et d'une façon proportionnelle aux doses injectées, jusqu'aux accidents

sériques, pour retomber à un taux normal et même inférieur à la normale dès la fin des accidents. Le taux de l'urée de l'urine chez les malades ayant fait des accidents sériques, est resté stationnaire jusqu'aux accidents, date où il y a eu une débâcle d'urée urinaire coïncidant avec la fin des accidents sériques.

Par contre chez ceux qui n'ont pas fait d'accidents sériques le 7^e jour, le taux d'urée sanguine s'était abaissé, alors que s'élevait le taux d'urée urinaire.

Nous résumons en un tableau ces observations :

1^o Malade *ayant fait des accidents sériques* le 7^e jour.

a) *Avant le sérum* :

Urée sanguine : Taux fixé avant les injections de sérum.

Urée urinaire : Taux fixé.

b) *Pendant le sérum* :

Taux urée sanguine : S'élève (proportionnellement aux doses de sérum reçues).

Urée urinaire : Reste à peu près fixe.

c) *Après accidents sériques* :

Urée sanguine : S'abaisse.

Urée urinaire : Augmente.

2^o Malades *n'ayant pas fait d'accidents sériques* :

a) *Avant le sérum* :

Urée sanguine : Fixée.

b) *Pendant le sérum* :

Urée sanguine : S'élève les 3 premiers jours (non proportionnellement aux doses de sérum). S'abaisse les jours suivants.

Urée urinaire : S'accroît proportionnellement aux doses injectées.

Pas d'accidents sériques.

On peut alors penser que les albumines étrangères introduites dans l'organisme grâce aux injections de sérum, subissent des phénomènes de digestion de la part des ferments que contiennent les tissus et le sang (ferments protéolytiques, amylolytiques, lipasiques, catalases, réductases, plasmases) par un processus analogue à celui qui a lieu pour les aliments dans les cavités digestives; mais moins complet par la non spécialisation des ferments sanguins à digérer, et leur petite quantité. Les ferments sanguins sont incapables au début à eux seuls d'amener toutes les albumines au stade non toxique; d'où accumulation de produits nocifs et accidents anaphylactiques lors de l'excès de ces produits dans le sang; puis après la crise retour à l'état normal ou presque normal (qui conditionne plus tard l'éclosion d'accidents anaphylactiques). Mais à la quantité de produits toxiques résultant de la désagrégation des albumines propres des sérums, il faut ajouter ceux qu'apportent dans l'organisme les microbes de l'infection commençante.

Ainsi s'expliquerait l'action favorisant l'infection que possède tout sérum de malades au début, alors que le sérum de convalescents est au contraire vaccinant (exp. de P. COURMONT avec le sérum des typhiques, en 1897).

Le pouvoir thérapeutique des sérums pourrait se concevoir ainsi :

1° Action curatrice directe des ferments propres des sérums injectés.

2° Action curatrice indirecte des albumines : au moment de leur arrivée dans le sang tous les organes se mettent en éréthisme de défense, lançant dans la circulation des ferments divers destinés à digérer tout corps étranger pénétrant dans l'organisme (albumines des sérums et microbes).

3° Enfin leur action favorisant l'infection, en monopolisant d'abord une certaine dose de ferments de défense, pour leur digestion, en ajoutant ensuite leurs produits toxiques de désintégration aux produits toxiques des microbes de l'infection commençante.

Si l'on admet donc que le processus d'immunité est d'ordre digestif, diastasique, on peut logiquement conclure que la crise anaphylactique qui débarrasse l'organisme des produits toxiques marque le début d'une immunité véritable et entière.

Il semble bien que la constitution chimique des substances intervienne dans l'établissement d'une immunité plus ou moins rapide, plus ou moins parfaite.

En effet, dès qu'une substance est, plus ou moins vite, digérée par les diastases normales du sang, il y a un appel plus ou moins important de ferments vers les organes de réserve (foie, rate, etc...).

Ainsi s'expliquerait le pouvoir d'immunité plus grand obtenu grâce à la toxine tétanique enrobée de Lanoline que par la simple toxine tétanique. En présence de ce corps étranger que le pouvoir digestif du sang est incapable de digérer à lui seul, il y a appel et excitation des sécrétions diastasiques du foie, de la rate et des glandes diverses.

Les vaccins donnent une immunité plus durable que celle des sérums, cela tient vraisemblablement à ce que les corps microbiens et les toxines qu'ils contiennent ont un pouvoir d'appel plus grand que celui des albumines du sérum et ne donnent lors de leur désagrégation que le minimum de produits toxiques.

On peut remarquer d'ailleurs que l'anatoxine de RAMON possède un pouvoir vaccinant beaucoup plus grand que celui obtenu avec la seule toxine diphtérique (rôle d'appel excitateur du formol). Plus le microbe est virulent, plus forte est son action nocive, mais plus forte aussi est le pouvoir immunisant du sérum des malades qui ont triomphé de leur infection.

Ainsi peut s'expliquer le fait que le sérum antigangréneux soit plus actif contre l'érysipèle que le sérum anti-streptococcique. C'est probablement aussi par le pouvoir d'appel de la térébenthine que peut se comprendre l'action si efficace de l'abcès de fixation. De même toutes les thérapeutiques de choc agiraient en vertu d'un semblable pouvoir d'appel.

CONCLUSIONS

1. — De nombreux cliniciens ont démontré l'incontestable efficacité des sérums antidiphthérique et antitétanique dans les affections les plus diverses.

Nous avons apporté une modeste contribution à la vulgarisation de l'emploi du sérum antigangréneux pour le traitement de l'érysipèle et de la furonculose.

En injections associées aux pansements locaux le sérum antigangréneux mérite d'être essayé dans l'ostéomyélite, l'anthrax et certaines maladies de peau.

2. — Grâce à l'emploi du benzoate de soude, *per os*, à la dose de 2 gr. environ pour 20 cc. de sérum injecté, de 1 gr. en injection sous-cutanée, de 0 gr. 50 en intra veineuses, nous avons vu combien il était facile d'éviter les accidents anaphylactiques.

Ainsi tombe le seul grief qu'on pouvait encore faire à l'emploi de la sérothérapie non spécifique.

3. — L'expérience semble bien confirmer certaines de nos hypothèses :

a) Identité des accidents sériques et des accidents anaphylactiques proprement dits.

Que :

b) L'action du benzoate de soude semble bien être « désensibilisante ».

En effet le sérum de Hassen ben Youssef transmet le 19-8-35 l'anaphylaxie passive au cobaye (sérum antigangréneux). Le 27-11-35 le même sérum transmet encore l'anaphylaxie passive; le 28-11-35 après l'adjonction de la solution benzoatée il ne transmet plus l'anaphylaxie passive.

c) Hassen ben Youssef sensibilisé le 8-8-35 présente une intra dermo positive le 19-8-35. Reçoit alors 10 cc. de la solution benzoatée. 1 heure après on peut injecter sans inconvénients 40 cc. de sérum intra musculaire.

Revu le 25-11-35, présente une intra dermo positive. Reçoit alors 10 cc. de la solution benzoatée. 1/2 heure après intra dermo négative. Revu le 29-12-35, intra dermo négative.

4. — Les accidents anaphylactiques semblent bien provenir de l'accumulation des produits toxiques de la digestion des albumines des sérums.

5. — Actuellement nous essayons de transformer un sang quelconque en sang de « donneur universel » grâce à l'addition de benzoate de soude.

Vu : LE DOYEN :
G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :
R. DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6°

